

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

REC'D 03 JAN 2007

WIPO

PCT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 2004/001 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/002185	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02.03.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.03.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. A61K47/48		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 3 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 06.07.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.12.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Dullaart, Anwyn Tel. +31 70 340-3290 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002185

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-15 eingegangen am 11.11.2006 mit Schreiben vom 10.11.2002

Zeichnungen, Blätter

1/2, 2/2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 1-6 und 8-15 teilweise

Begründung:

- ☐ Die genannte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt zu werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*).
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-6 und 8-15 teilweise wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
- ☐ Ohne das Sequenzprotokoll konnte kein sinnvolles Gutachten erstellt werden; der Anmelder hat es versäumt, innerhalb der vorgeschriebenen Frist:
- ☐ ein Sequenzprotokoll in Papierform einzureichen, das dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht, und ein solches Sequenzprotokoll lag der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
- ☐ ein Sequenzprotokoll in elektronischer Form einzureichen, das dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht, und ein solches Sequenzprotokoll lag der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
- ☐ die erforderliche Gebühr für verspätete Einreichung zu entrichten, wenn ein Sequenzprotokoll aufgrund einer Aufforderung nach den Regeln 13ter.1 a) oder b) und 13ter.2 eingereicht wurde.
- ☐ Ohne die Tabellen zu den Sequenzprotokollen konnte kein sinnvolles Gutachten erstellt werden; der Anmelder hat diese Tabellen nicht innerhalb der vorgeschriebenen Frist in elektronischer Form entsprechend den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen eingereicht, und solche Tabellen lagen der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nicht in einer für sie annehmbaren Art und Weise vor.
- ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in elektronischer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
- ☒ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002185

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-15
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-15
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III.

Ansprüche 1-6 und 8-15 beziehen sich auf eine extrem großen Anzahl von möglichen Trägersystemen, sowie auf Verfahren zu deren Herstellung. Stützung und Offenbarung im Sinne von Artikel 6 und 5 PCT kann jedoch nur für einen sehr kleinen Teil der beanspruchten Trägersysteme gefunden werden. In den Beispielen wird nur einen bestimmten Nanopartikel (aus Gelatine) hergestellt, und mit zwei unterschiedlichen Antikörperkonjugaten gezielt verabreicht. Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist so schwerwiegend, daß sie bei der Bestimmung des Recherchenumfangs berücksichtigt wurde (PCT Richtlinien 9.19 und 9.23).

Die Recherche von Ansprüchen 1-6 und 8-15 wurde auf jene beanspruchten Trägersysteme beschränkt, die in der Beschreibung durch Beispiele gestützt sind. Folgendes wurde dementsprechend eingeschränkt.

Zu Punkt V.

- 1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
- D1: WO 02/089776 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG; KREUTER, JOERG; LANGER, KLAUS; WEBER,) 14. November 2002 (2002-11-14)**
- D2: ARTEMOV DMITRI et al: "MR molecular imaging of the Her-2/neu receptor in breast cancer cells using targeted iron oxide nanoparticles"**
Magnetic Resonance In Medicine, Academic Press, Duluth, MN, US, Bd. 49, Nr. 3, März 2003 (2003-03), Seiten 403-408, XP002348193 ISSN: 0740-3194
- D3: WU, XINGYONG et al: "Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots"**
Nature Biotechnology, Bd. 21, Nr. 1, 2003, Seiten 41-46, XP002393171
- D4: HARMA, HARRI et al: "Zeptomole detection sensitivity of prostate-specific antigen in a rapid microtitre plate assay using time-resolved fluorescence"**
Luminescence, Bd. 15, Nr. 6, 2000, Seiten 351-355, XP002393172

Dokument **D1** wurde in der Anmeldung als EP 1 392 255, erwähnt. Es offenbart die

Herstellung von genau denselben Partikeln auf Basis vom Serumalbumin als in der vorliegenden Anmeldung. Weil in den Ansprüchen aber die Anwesenheit eines Antikörpers erforderlich ist, unterscheiden die vorliegende Ansprüche sich von **D1** genau durch diesen Anwesenheit des Antikörpers. Dieser Unterschied wird auch in der vorliegenden Anmeldung als Lösung der Aufgabe, Nanopartikel in spezifischen Zellen anzureichern, angegeben.

Das Dokument **D2** offenbart zwar andere Nanopartikel, die aber ebenfalls nach Thiolierung über Neutravidin an einem biotinylierten anti-HER2-Antikörper gebunden sind. Wie in der vorliegenden Anmeldung werden dadurch die Nanopartikeln zu HER2-positiven Zellen gezielt.

Das Dokument **D3** offenbart andere Nanopartikel die ebenfalls über Avidin an einem biotinylierten anti-HER2-Antikörper gebunden sind. Wie in der vorliegenden Anmeldung werden dadurch die Nanopartikeln zu HER2-positiven Zellen gezielt.

Das Dokument **D4** offenbart andere Nanopartikel die ebenfalls über Avidin an einem biotinylierten Antikörper gebunden sind. Diese Nanopartikel werden aber nicht in diesem Dokument zu Rezeptor-positiven Zellen gezielt.

Als nächstliegender stand der Technik ist ein der Dokumente **D2** und **D3** zu sehen, da diese Dokumente dieselbe Aufgabe (zielgerichtete Steuerung von Nanopartikeln zur Anreicherung in bestimmten Zellen) löst. Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchte Nanopartikel unterscheiden sich von diesem Stand der Technik dadurch, daß die Nanopartikel auf Proteinbasis sind.

Aus den Beispielen geht hervor, daß diese Nanopartikel auf Proteinbasis aber ebenfalls die Aufgabe lösen, gezielte Nanopartikel zur Verfügung zu stellen. Die Beispiele zeigen auch, daß die beanspruchte Nanopartikel tatsächlich diese Aufgabe lösen.

Auf Grund des in z.B. **D2** beschriebenen Lehre ist dem Fachmann aber schon bekannt, daß die Zielrichtung der Nanopartikel auf die Anwesenheit des Antikörpers zurückzuführen ist. Die Verwendung von Nanopartikel auf Proteinbasis gemäß **D1** kann in diesem Zusammenhang keinen Beitrag zur erfinderischen Tätigkeit liefern. Obwohl die avidinylierte Nanopartikel sich von den in **D2** beschriebenen Nanopartikel unterscheiden hat der Anmelder keinen technischen Effekt gezeigt, das auf diesem Unterschied zurückzuführen sei.

Somit erfüllen die Ansprüche der vorliegenden Anmeldung nicht die Erfordernisse des Artikels 33.3 PCT für erfinderische Tätigkeit.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
EP 1 598 419	23-11-2005	27-2-2004	28-2-2003
WO 2004/076658	10-9-2004	27-2-2004	28-2-2003

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Der Anspruch 1 entspricht nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In dem Anspruch wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren; damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben, ohne die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale zu bieten.

Ansprüche 1-6 und 8-15 beziehen sich auf eine extrem großen Anzahl von möglichen Trägersystemen, sowie auf Verfahren zu deren Herstellung. Stützung und Offenbarung im Sinne von Artikel 6 und 5 PCT kann jedoch nur für einen sehr kleinen Teil der beanspruchten Trägersysteme gefunden werden. In den Beispielen wird nur einen bestimmten Nanopartikel (aus Gelatine) hergestellt, und mit zwei unterschiedlichen Antikörperkonjugaten gezielt verabreicht. Somit ist nicht klar ob die Erfordernisse des Artikels 5 PCT tatsächlich im beanspruchten Umfang erfüllt sind.

Geänderte Ansprüche

1. Trägersystem zur zellspezifischen, intrazellulären Anreicherung zumindest eines pharmakologisch aktiven Wirkstoffs, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägersystem in Form von Nanopartikeln auf Basis von Gelatine und/oder Serumalbumin vorliegt und über reaktive Gruppen gekoppelte Antikörper aufweist, die eine zellspezifische Anlagerung und zelluläre Aufnahme der Nanopartikel ermöglichen.
2. Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die reaktive Gruppe eine Amino-, Thiol-, Carboxylgruppe oder ein Avidin-Derivat ist.
3. Trägersystem nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Serumalbumin humanes Serumalbumin ist.
4. Trägersystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
5. Trägersystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff umfasst, der durch Adsorption, Inkorporation oder kovalente oder komplexierende Bindung über die reaktiven Gruppen an das Trägersystem gebunden ist.
6. Verwendung eines Trägersystems nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anreicherung eines pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs an/in spezifischen Zellen.
7. Verwendung eines Trägersystems nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

Brustkrebs, dadurch gekennzeichnet, daß der gekoppelte Antikörper Trastuzumab ist und das Trägersystem einen pharmazeutisch aktiven Wirkstoff enthält, der inkorporativ, adsorptiv, komplex oder kovalent an die Nanopartikel gebunden ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Trägersystems in Form von Nanopartikeln auf Basis von Gelatine und/oder Serumalbumin zur zellspezifischen Anreicherung zumindest eines pharmakologisch aktiven Wirkstoffs, dadurch gekennzeichnet, dass es die folgenden Schritte umfasst:

- Desolvatieren einer wässrigen Protein-Lösung, die Gelatine und/oder Serumalbumin enthält,
- Stabilisieren der durch Desolvatation entstandenen Nanopartikel durch Quervernetzung,
- Umsetzen eines Teils der funktionellen Gruppen auf der Oberfläche der stabilisierten Nanopartikel zu reaktiven Thiol-Gruppen,
- kovalentes Anheften funktioneller Proteine, vorzugsweise von Avidin, mittels bifunktionaler Spacermoleküle,
- gegebenenfalls Biotinylierung des Antikörpers,
- Beladen der Avidin-modifizierten Nanopartikel mit biotinyliertem Antikörper,
- Beladen der Avidin-modifizierten Nanopartikel mit biotinyliertem und pharmazeutisch oder biologisch aktiven Wirkstoff.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Serumalbumin humanes Serumalbumin ist.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Desolvatieren durch Rühren und Zugabe eines wassermischbaren Nichtlösungsmittels für Proteine oder durch Aussalzen erfolgt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das wassermischbare Nichtlösungsmittel für Proteine aus der Gruppe

ausgewählt wird, die Ethanol, Methanol, Isopropanol, und Aceton umfasst.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass zum Stabilisieren der Nanopartikel thermische Prozesse oder bifunktionale Aldehyde oder Formaldehyd verwendet wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass als bifunktionales Aldehyd Glutaraldehyd verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Thiolgruppen-modifizierendes Agens eine Substanz verwendet wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die 2-Iminothiolan, eine Kombination aus 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid und Cystein, oder eine Kombination aus 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid und Cystaminiumdichlorid sowie Dithiotreitol umfasst.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass als bifunktionales Spacermolekül eine Substanz verwendet wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die m-Maleimidobenzoyl-N-hydroxysulfo-succinimidester, Sulfosuccinimidyl-4-[N-maleimido-methyl]cyclohexan-1-carboxylat, Sulfosuccinimidyl-2-[m-azido-o-nitrobenzamido]-ethyl-1,3'-dithiopropionat, Dimethyl-3,3'-dithiobispropionimidat-dihydrochlorid und 3,3'-Dithiobis[sulfosuccinimidylpropionat] umfasst.